



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105816554 A

(43)申请公布日 2016.08.03

(21)申请号 201610172260.6

(22)申请日 2016.03.24

(71)申请人 北京天科仁祥医药科技有限公司

地址 100044 北京市西城区新兴东巷甲15
号洲际华侨酒店1406室

(72)发明人 王丽娟

(51)Int.Cl.

A61K 36/752(2006.01)

A61K 36/84(2006.01)

A61P 25/24(2006.01)

A61K 35/02(2015.01)

权利要求书1页 说明书8页

(54)发明名称

一种治疗抑郁症的中药组合物

(57)摘要

本发明公开了一种治疗抑郁症的中药组合物。它是由下述重量份的原料制成：酸枣仁1-5份、远志1-5份、绿梅花1-5份、合欢花5-10份、厚朴花1-5份、白蒺藜5-10份、佛手5-10份、甘松5-10份、甘草5-10份、柴胡1-5份、当归1-5份、缬草5-10份、银杏叶1-5份、大枣5-10份、枳实1-5份、八月札5-10份、龙齿1-5份。本发明的中药组合物清疏肝气，芳香开郁，宁心安神。诸药合用，多药配合主要用于治疗精神抑郁、情绪低落、胸闷寡欢。安全性高、副作用小，具有广泛的应用价值。药效学试验证明，本发明组合物能明显缩短悬尾实验及强迫游泳实验中小鼠的不动时间，其作用强度与给药剂量正相关，能有效治疗抑郁症；临床研究表明，以HAMD作为疗效等级评价指标，本发明组合物组疗效显著，有效率达90%，与对照组盐酸氟西汀比较，临床疗效相当，且无不良反应，值得在临床上推广使用。

1. 一种治疗抑郁症的中药组合物,其特征在于由以下重量份的原料制成:酸枣仁1-5份、远志1-5份、绿梅花1-5份、合欢花5-10份、厚朴花1-5份、白蒺藜5-10份、佛手5-10份、甘松5-10份、甘草5-10份、柴胡1-5份、当归1-5份、缬草5-10份、银杏叶1-5份、大枣5-10份、枳实1-5份、八月札5-10份、龙齿1-5份。

2. 根据权利要求1所述的一种治疗抑郁症的中药组合物,其特征在于由以下重量份的原料制成:酸枣仁3份、远志3份、绿梅花3份、合欢花8份、厚朴花3份、白蒺藜8份、佛手8份、甘松8份、甘草8份、柴胡3份、当归3份、缬草8份、银杏叶3份、大枣8份、枳实3份、八月札8份、龙齿3份。

3. 根据权利要求1-2任意一项所述治疗抑郁症的中药组合物,其特征在于所述组合物可以制成临床上可接受的口服剂型,优选为片剂。

4. 根据权利要求1-3任意一项所述的治疗抑郁症的中药组合物,其特征在于,其制备方法包括以下步骤:

(1)取龙齿,粉碎成细粉,备用;

(2)取佛手,水蒸汽蒸馏提取挥发油至尽,收集挥发油,蒸馏后的水溶液,滤过,备用;

(3)取方中酸枣仁、远志、白蒺藜、甘松、柴胡、当归、缬草、银杏叶八味,加75%乙醇,加热回流提取2次,合并提取液,滤过,滤液减压回收乙醇至无醇味,并浓缩成稠膏;

(4)取方中绿梅花、合欢花、厚朴花、甘草、大枣、枳实、八月札七味与上述醇提药渣混合,加水煎煮2次,合并煎液,滤过,滤液与佛手蒸馏后的水溶液混合,并浓缩成稠膏;

(5)取醇提稠膏与水煎稠膏合并,加入龙齿细粉混匀,干燥,粉碎成细粉,加糊精和乳糖适量,制颗粒,干燥,喷入佛手挥发油,混匀,压制成片,即得。

一种治疗抑郁症的中药组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物组合物,具体涉及一种治疗抑郁症的中药组合物。

背景技术

[0002] 抑郁症通常是以心境低落,思维迟缓、认知功能损害、意志活动减退和躯体症状为主要特征的疾病。随着生活节奏的不断加快,人们的精神压力也不断增加,抑郁症已经成为现代社会的常见病、高发病。

[0003] 近年来,抑郁症的发病率逐年攀升,据预测,到2020年抑郁症将成为仅次于心血管疾病的第二大疾患,约80%的患者将会复发,10%-15%患者最终会自杀。抑郁症可发生于各年龄阶段,已经成为当今社会严重危害人们身体健康、生活质量和社会职业功能的重大精神心理生理疾病。

[0004] 目前化药治疗仍有许多不足之处,据研究中药复方具有多途径、多靶点、多层次的治疗优势,在抑郁症方面逐渐显示出一定的疗效和研发前景。因此,寻找抗抑郁疗效好、起效快、能提高患者生活质量、减少复发、副反应少、患者依从性好等优势的中药组合物,已经成为近年来研究的热点。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种用于治疗抑郁症的中药组合物。

[0006] 本发明提供用于治疗抑郁症的组合物是由以下重量份的原料制成:酸枣仁1-5份、远志1-5份、绿梅花1-5份、合欢花5-10份、厚朴花1-5份、白蒺藜5-10份、佛手5-10份、甘松5-10份、甘草5-10份、柴胡1-5份、当归1-5份、缬草5-10份、银杏叶1-5份、大枣5-10份、枳实1-5份、八月札5-10份、龙齿1-5份。

[0007] 其中,所述各组分优选的重量份数为:酸枣仁3份、远志3份、绿梅花3份、合欢花8份、厚朴花3份、白蒺藜8份、佛手8份、甘松8份、甘草8份、柴胡3份、当归3份、缬草8份、银杏叶3份、大枣8份、枳实3份、八月札8份、龙齿3份。

[0008] 本发明组合物的原料功效如下:

[0009] 酸枣仁:甘、酸,平。归肝、胆、心经。养心补肝,宁心安神,敛汗,生津。用于虚烦不眠,惊悸多梦,体虚多汗,津伤口渴。药理研究证明,酸枣仁具有镇静催眠、抗焦虑、抗抑郁等功效。

[0010] 远志:苦、辛,温。归心、肾、肺经。安神益智,交通心肾,祛痰,消肿。用于心肾不交引起的失眠多梦、健忘惊悸、神志恍惚,咳痰不爽,疮疡肿毒,乳房肿痛。药理研究表明,远志在镇静、抗惊厥、抗抑郁、抗痴呆、脑保护等方面具有良好活性。

[0011] 绿梅花:微酸,涩,平。归肝、胃、肺经。开郁和中,化痰,解毒。用于郁闷心烦,肝胃气痛,痰热壅滞,食欲不振,梅核气;外用治瘰癧,疮疖。

[0012] 合欢花:甘,平。归心、肝经。解郁安神。用于心神不安,忧郁失眠。药理研究表明,合欢花具有抗抑郁、镇静催眠、抑菌、清除自由基等作用。

[0013] 厚朴花：苦、辛，温。归脾、胃、肺、大肠经。燥湿消痰，下气除满。用于湿滞伤中，脘痞吐泻，食积气滞，腹胀便秘，痰饮喘咳。药理研究证明，厚朴花具有抗抑郁、抗氧化、抗菌、抗肿瘤、调节胃肠运动、肝脏保护。

[0014] 白蒺藜：辛、苦，微温；有小毒。归肝经。平肝解郁，活血祛风，明目，止痒。用于头痛眩晕，胸胁胀痛，乳闭乳痛，目赤翳障，风疹瘙痒。药理研究表明，白蒺藜具有改善心血管循环，调节脂肪代谢，及抗菌、抗衰老等药理作用。

[0015] 佛手：辛、苦、酸、温。归肝、脾、胃、肺经。疏肝理气，和胃止痛，燥湿化痰。用于肝胃气滞，胸胁胀痛，胃脘痞满，食少呕吐，咳嗽痰多。药理研究表明，佛手具有明显镇咳、平喘、祛痰作用及抗氧化，抗肿瘤，增强体质和免疫机能等作用。

[0016] 甘松：辛、甘，温。归脾、胃经。理气止痛，开郁醒脾；外用祛湿消肿。用于脘腹胀满，食欲不振，呕吐；外用治牙痛，脚气肿毒。药理研究表明，甘松具有镇静、抗癫痫、抗抑郁、促神经生长、改善认知能力、保护心肌细胞等多种药理活性。

[0017] 甘草：甘，平。归心、肺、脾、胃经。补脾益气，清热解毒，祛痰止咳，缓急止痛，调和诸药。用于脾胃虚弱，倦怠乏力，心悸气短，咳嗽痰多，脘腹、四肢挛急疼痛，痈肿疮毒，缓解药物毒性、烈性。现代药理研究表明，甘草具有抗抑郁、抗炎、解痉、抗氧化、保肝、免疫调节和增强记忆力等多种药理活性。

[0018] 柴胡：辛、苦，微寒。归肝、胆、肺经。疏散退热，疏肝解郁，升举阳气。用于感冒发热，寒热往来，胸胁胀痛，月经不调，子宫脱垂，脱肛。现代药理研究表明，柴胡具有解热、抗炎、保肝、抗菌、抗病毒、促酶分泌、抗肿瘤、抗氧化、抗抑郁、调节免疫、抗惊厥、抗血小板凝集、促进细胞生长等诸多作用。

[0019] 当归：甘，辛，温。归肝、心、脾经。补血活血，调经止痛，润肠通便。用于血虚萎黄、眩晕心悸、月经不调、经闭痛经、虚寒腹痛、风湿痹痛、跌扑损伤、痈疽疮疡，肠燥便秘。酒当归活血通经。现代药理研究表明，当归具有造血、抗血小板聚集、抗心律失常、抗辐射、抗肿瘤、抗抑郁、镇痛、调节平滑肌以及对脏器的保护作用。

[0020] 缬草：微甘、苦、平，归心经。宁心安神，用于神经衰弱，失眠，臆病，烦躁。药理研究证明，缬草具有镇静、催眠、抗焦虑、抗惊厥、调节循环系统、抗肿瘤、脏器保护和解痉等药理作用。

[0021] 银杏叶：甘、苦、涩，平。归心、肺经。活血化瘀，通络止痛，敛肺平喘，化浊降脂。用于瘀血阻络，胸痹心痛，中风偏瘫，肺虚咳喘，高脂血症。药理研究证明，银杏叶具有扩张血管、调血脂、拮抗血小板活化因子、保护缺血损伤、抗炎及抗肿瘤等多种药理作用。

[0022] 大枣：甘，温。归脾、胃、心经。补中益气，养血安神。用于脾虚食少，乏力便溏，妇人脏躁。药理研究证明，大枣具有降压镇静，抗氧化，抗衰老，补血，保肝，抗肿瘤，免疫调节等药理作用。

[0023] 枳实：苦、辛、酸，微寒。归脾、胃经。破气消积，化痰散痞。用于积滞内停，痞满胀痛，泻痢后重，大便不通，痰滞气阻，胸痹，结胸，脏器下垂。药理研究证明，枳实具有抗焦虑、抗癌、抗氧化、抗菌、抗炎等功效。

[0024] 八月札：甘，寒。归肝、脾、肾经。疏肝和胃，理气止痛，除烦利尿。用于肝胃气痛，胃热食呆，烦渴，亦白痢疾，腰痛，胁痛，疝气，绝经，子宫下坠。药理研究证明，八月札具有抗炎、抑菌、利尿、抗癌、抗血栓等作用。

[0025] 龙齿：甘、涩，凉。归心、肝经。镇静安神。用于癫狂惊痫，心悸失眠。煅龙齿多用于失眠多梦。药理研究证明，龙齿具有镇静安神、抗惊厥、开窍等作用。

[0026] 本发明组合物可以制成临床需要的口服剂型，可以制成口服液、片剂、胶囊剂、颗粒剂，优选为片剂。

[0027] 本发明的另一目的是提供一种治疗抑郁症中药组合物的制备方法，该方法包括以下步骤：

[0028] (1)取龙齿，粉碎成细粉，备用；

[0029] (2)取佛手，水蒸汽蒸馏提取挥发油至尽，收集挥发油，蒸馏后的水溶液，滤过，备用；

[0030] (3)取方中酸枣仁、远志、白蒺藜、甘松、柴胡、当归、缬草、银杏叶八味，加75%乙醇，加热回流提取2次，合并提取液，滤过，滤液减压回收乙醇至无醇味，并浓缩成稠膏；

[0031] (4)取方中绿梅花、合欢花、厚朴花、甘草、大枣、枳实、八月札七味与上述醇提药渣混合，加水煎煮2次，合并煎液，滤过，滤液与佛手蒸馏后的水溶液混合，并浓缩成稠膏；

[0032] (5)取醇提稠膏与水煎稠膏合并，加入龙齿细粉混匀，干燥，粉碎成细粉，加糊精和乳糖适量，制颗粒，干燥，喷入佛手挥发油，混匀，压制成片，即得。

具体实施方式

[0033] 下面结合具体实施方式对本发明作进一步的详细说明，但本发明的内容不限于所举的实施例。

[0034] 实施例1：本发明组合物颗粒剂

[0035] 取酸枣仁3份、远志3份、绿梅花3份、合欢花8份、厚朴花3份、白蒺藜8份、佛手8份、甘松8份、甘草8份、柴胡3份、当归3份、缬草8份、银杏叶3份、大枣8份、枳实3份、八月札8份、龙齿3份。

[0036] 其制备方法为：

[0037] (1)取龙齿，粉碎成细粉，备用；

[0038] (2)取佛手，水蒸汽蒸馏提取挥发油至尽，收集挥发油，蒸馏后的水溶液，滤过，备用；

[0039] (3)取方中酸枣仁、远志、白蒺藜、甘松、柴胡、当归、缬草、银杏叶八味，加75%乙醇，加热回流提取2次，合并提取液，滤过，滤液减压回收乙醇至无醇味，并浓缩成稠膏；

[0040] (4)取方中绿梅花、合欢花、厚朴花、甘草、大枣、枳实、八月札七味与上述醇提药渣混合，加水煎煮2次，合并煎液，滤过，滤液与佛手蒸馏后的水溶液混合，并浓缩成稠膏；

[0041] (5)取醇提稠膏与水煎稠膏合并，加入龙齿细粉混匀，干燥，粉碎成细粉，加糊精和乳糖适量，制颗粒，干燥，喷入佛手挥发油，混匀，制成颗粒剂，即得。

[0042] 实施例2：本发明组合物胶囊剂

[0043] 取酸枣仁3份、远志3份、绿梅花3份、合欢花8份、厚朴花3份、白蒺藜8份、佛手8份、甘松8份、甘草8份、柴胡3份、当归3份、缬草8份、银杏叶3份、大枣8份、枳实3份、八月札8份、龙齿3份。

[0044] 其制备方法为：

[0045] (1)取龙齿，粉碎成细粉，备用；

[0046] (2)取佛手,水蒸汽蒸馏提取挥发油至尽,收集挥发油,蒸馏后的水溶液,滤过,备用;

[0047] (3)取方中酸枣仁、远志、白蒺藜、甘松、柴胡、当归、缬草、银杏叶八味,加75%乙醇,加热回流提取2次,合并提取液,滤过,滤液减压回收乙醇至无醇味,并浓缩成稠膏;

[0048] (4)取方中绿梅花、合欢花、厚朴花、甘草、大枣、枳实、八月札七味与上述醇提药渣混合,加水煎煮2次,合并煎液,滤过,滤液与佛手蒸馏后的水溶液混合,并浓缩成稠膏;

[0049] (5)取醇提稠膏与水煎稠膏合并,加入龙齿细粉混匀,干燥,粉碎成细粉,加糊精和乳糖适量,制颗粒,干燥,喷入佛手挥发油,混匀,装入胶囊,即得。

[0050] 实施例3:本发明组合物片剂

[0051] 取酸枣仁3份、远志3份、绿梅花3份、合欢花8份、厚朴花3份、白蒺藜8份、佛手8份、甘松8份、甘草8份、柴胡3份、当归3份、缬草8份、银杏叶3份、大枣8份、枳实3份、八月札8份、龙齿3份。

[0052] 其制备方法为:

[0053] (1)取龙齿,粉碎成细粉,备用;

[0054] (2)取佛手,水蒸汽蒸馏提取挥发油至尽,收集挥发油,蒸馏后的水溶液,滤过,备用;

[0055] (3)取方中酸枣仁、远志、白蒺藜、甘松、柴胡、当归、缬草、银杏叶八味,加75%乙醇,加热回流提取2次,合并提取液,滤过,滤液减压回收乙醇至无醇味,并浓缩成稠膏;

[0056] (4)取方中绿梅花、合欢花、厚朴花、甘草、大枣、枳实、八月札七味与上述醇提药渣混合,加水煎煮2次,合并煎液,滤过,滤液与佛手蒸馏后的水溶液混合,并浓缩成稠膏;

[0057] (5)取醇提稠膏与水煎稠膏合并,加入龙齿细粉混匀,干燥,粉碎成细粉,加糊精和乳糖适量,制颗粒,干燥,喷入佛手挥发油,混匀,压制成片,即得。

[0058] 实施例4:本发明组合物药效试验

[0059] 为验证本发明组合物相关药理指标的治疗作用,我们从以下几方面建立动物模型,并以盐酸氟西汀作为阳性对照药观察药效作用。

[0060] 1.对行为绝望小鼠的影响

[0061] 实验动物:试验分两项展开,每项试验各取50只ICR小鼠,体重18-22g,雄性,购于北京维通利华实验动物技术有限公司。

[0062] 试验药物:制剂实施例3所得片剂

[0063] 试验方法:

[0064] 小鼠悬尾实验

[0065] 将小鼠随机分为5组,即空白对照组(等体积生理盐水)、盐酸氟西汀阳性对照组(盐酸氟西汀混悬液)及本发明组合物高、中、低剂量组,每组10只,每天灌胃一次,连续给药7d,给药体积为10mL/kg。

[0066] 末次灌胃给药后1h,将单个小鼠尾端(在距尾尖部约2cm处)用医用胶布粘于悬尾箱(40cm×40cm×35cm)上部支架上,使成倒挂状态,头部离箱底约15cm。小鼠为了克服不正常体位而挣扎活动,但活动一段时间后出现间断性不动状态,即为小鼠停止挣扎、不动或无任何活动,显示绝望。悬挂时间为6min,记录后4min内小鼠悬尾累计不动时间。

[0067] 小鼠强迫游泳实验

[0068] 分组及给药方案同上,末次灌胃给药后1h进行实验。正式测试前24h,将小鼠单独置于水深10cm的玻璃筒中,水温(24±1)℃,做强迫游泳训练15min。正式测试时,小鼠在与训练相同的条件下游泳6min,记录后4min内游泳累计不动状态的时间。小鼠不动行为的评判标准是小鼠在水中停止挣扎,漂浮于水面,或仅为保持头部露出水面而做必需的小幅度运动。

[0069] 试验结果:

[0070] 与空白对照组比较,本发明组合物各剂量组明显缩短悬尾实验及强迫游泳实验中小鼠的不动时间,其作用强度与给药剂量正相关($P<0.05$ 或 $P<0.01$);同样实验条件下,阳性对照药盐酸氟西汀组,缩短悬尾实验及强迫游泳实验中小鼠的不动时间显著低于模型对照组($P<0.01$)。表明本发明组合物有良好的抗抑郁作用。结果见表1。

[0071] 表1 本发明组合物对悬尾实验及强迫游泳实验中小鼠不动时间的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量	悬尾不动时间	强迫游泳不动时间
	(g/kg)	(s)	(s)
空白对照组	—	90.3±36.5	127.8±38.2
盐酸氟西汀组	3	58.1±34.3*	74.5±29.8*
本发明组合物高剂量组	0.54	47.5±21.6**	56.3±23.8**
本发明组合物中剂量组	0.275	64.1±14.1*	60.4±28.9**
本发明组合物低剂量组	0.14	69.6±20.5*	67.1±31.6**

[0073] 与空白对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

[0074] 2.对利血平拮抗的影响

[0075] 实验动物:取50只ICR小鼠,体重18-22g,雄性,购于北京维通利华实验动物技术有限公司。

[0076] 试验药物:制剂实施例3所得片剂

[0077] 试验方法:

[0078] 将小鼠随机分为5组,即空白对照组(等体积生理盐水)、盐酸氟西汀阳性对照组(盐酸氟西汀混悬液)及本发明组合物高、中、低剂量组,每组10只,每天灌胃一次,连续给药7d,给药体积为10mL/kg。末次给药1h后,测定小鼠基础体温,腹腔注射利血平2.5mg/kg,1h后观察:

[0079] (1)上睑下垂:将小鼠放在架子上观察15s,观察动物是否出现眼睑下垂及眼睑下垂程度并进行评分。0分,眼睑未关闭;1分,眼睑关闭1/4;2分,眼睑关闭1/2;3分,眼睑关闭3/4;4分,眼睑全部关闭。

[0080] (2)运动不能:将动物放在直径18cm的圆形白纸中央,观察15s,比较各组小鼠仍然呆在圈内的个数。

[0081] (3)对体温的影响:4h后,用肛门温度计蘸取少量凡士林轻轻插入动物肛门1~2cm处,停留15s,测定动物体温,比较各组体温值。

[0082] 试验结果:

[0083] 本发明组合物高、中剂量组均能明显改善利血平诱导的体温下降($P<0.05$, $P<0.01$), 本发明组合物高剂量组明显阻止利血平诱导的眼睑下垂($P<0.05$), 对利血平诱导的运动不能有一定改善作用。本发明组合物中、低剂量组对利血平诱导的运动不能和眼睑下垂有一定的拮抗作用, 但无统计学意义($P>0.05$), 见表3和表4。

[0084] 表3 本发明组合物对利血平拮抗小鼠体温的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

[0085]

组别	剂量 (g/kg)	基础体温 ($^{\circ}\text{C}$)	注射后 4h 体温 ($^{\circ}\text{C}$)	体温降低值 ($^{\circ}\text{C}$)
空白对照组	—	36.42 $\pm$ 1.35	32.31 $\pm$ 1.06	4.11 $\pm$ 1.13
盐酸氟西汀组	3	36.62 $\pm$ 2.06	34.82 $\pm$ 0.70**	1.80 $\pm$ 1.25**
本发明组合物高剂量组	0.54	36.38 $\pm$ 1.81	33.86 $\pm$ 0.94**	2.52 $\pm$ 0.95**
本发明组合物中剂量组	0.27	36.58 $\pm$ 0.98	33.65 $\pm$ 1.12*	2.93 $\pm$ 0.89*
本发明组合物低剂量组	0.14	36.46 $\pm$ 1.42	33.18 $\pm$ 0.76	3.28 $\pm$ 1.02

[0086] 与空白对照组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

[0087] 表4 本发明组合物对利血平拮抗小鼠眼睑下垂和运动不能的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量 (g/kg)	眼睑下垂 (分)	运动不能 (只)
空白对照组	—	1.6 $\pm$ 0.9	9
盐酸氟西汀组	3	0.7 $\pm$ 0.5*	3
本发明组合物高剂量组	0.54	0.7 $\pm$ 0.6*	3
本发明组合物中剂量组	0.27	0.8 $\pm$ 0.5	5
本发明组合物低剂量组	0.14	0.9 $\pm$ 0.6	5

[0088]

[0089] 与空白对照组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

[0090] 实施例5: 本发明组合物小鼠急性毒性试验

[0091] 实验动物: ICR小鼠, 雌性20只, 雄性20只。体重18-20g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司。

[0092] 试验药物: 制剂实施例3所得片剂

[0093] 试验方法:

[0094] 将经检疫后合格的小鼠, 禁食、不禁水12小时。按禁食后体重随机分为2组, 即正常对照组和给药组, 每组20只, 雌雄各半。正常对照组小鼠口服灌胃给予纯化水, 给药组小鼠口服灌胃给予本发明组合物, 给药体积均为0.4ml/10gBW, 1日给药1次。小鼠在给药前观察一次, 给药后连续观察6小时并连续7天观察动物一般状况, 中毒反应及死亡情况等; 观察期

结束后对各组小鼠进行剖检,肉眼观察各组织脏器的变化。

[0095] 试验结果:

[0096] 在7天观察期内,各组动物外观体征、行为活动、对刺激反应、分泌物、排泄物等未见明显异常,亦未发生因给予本发明组合物而引起的小鼠濒死死亡的毒性反应。小鼠全部存活、体重增长,观察期结束,剖检各组小鼠,肉眼观察心、肝、脾、肺、肾、胃及胸腺等组织脏器未见病理改变。结果表明本发明所述组合物安全性高。

[0097] 实施例6:本发明组合物大鼠长期毒性试验

[0098] 实验动物:SD大鼠,雌雄各半,随机分为4组,体重160-200g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司。

[0099] 试验药物:制剂实施例3所得片剂

[0100] 试验方法:

[0101] 设本发明组合物高、中、低三个剂量组和正常对照组。每组雌雄各选用20只大鼠,高、中、低剂量分别相当于拟定临床人用剂量的80倍、50倍、30倍。

[0102] 试验采用灌胃给药的方式,正常对照组灌胃给予1ml/100gBW纯化水,高、中、低剂量组灌胃给予1ml/100gBW不同浓度的本发明组合物。连续给药3个月,观察动物的全身毒性反应及严重程度,给药结束后腹主动脉采血进行血液学检查、血清生化学。剖检心脏、肝脏、脾脏、肾脏、肾上腺、大脑、小脑、脑干、胃等主要脏器进行病理组织学检查。

[0103] 实验结果:

[0104] 在本实验条件下,SD大鼠连续3个月给予本发明组合物,对血液学指标、血清生化学指标含量均未引起毒理学意义上的显著性改变。给药结束时剖检全部剂量组的动物,肉眼观察并剖检动物的主要脏器,未见与本发明组合物毒性作用相关的病理学变化。由此证明本发明组合物长期服用也是安全的。

[0105] 实施例7:本发明组合物治疗抑郁症临床观察

[0106] 1.资料与方法:

[0107] 病例选择

[0108] 纳入标准:轻、中度抑郁症患者,诊断符合《中国精神障碍分类与诊断标准》(第3版)有关单相抑郁发作或双相情感障碍的抑郁发作诊断标准,不受年龄、种族、性别的影响,纳入患者汉密尔顿抑郁量表(HAMD 17项)评分 ≥ 17 分且 ≤ 28 分。

[0109] 排除标准:精神分裂症;双相情感障碍;药物或酒精所致精神障碍;精神发育迟滞;严重自杀倾向;其他精神障碍者;严重躯体疾病;孕妇及哺乳期妇女。

[0110] 剔除标准:非疗效原因及不良反应而中途停止者;加用其他药物者;资料不全不能统计者;凡不符合纳入标准而被误纳入的病例,以及虽符合纳入标准而纳入后未按本方案治疗的病例,须予剔除。

[0111] 脱落标准:病人依从性差、发生严重不良反应、发生严重并发症或特殊生理变化等不宜继续接受试验,均为剔除病例。统计分析时,如为不良反应应记入不良反应的统计,疗程已完成1/2者,应统计疗效。

[0112] 选取符合纳入标准的轻中度抑郁症的患者80例,其中男性40例,女性40例;研究对象年龄范围为18-65岁,病程为2-36个月。将上述按随机数表法分为对照组和治疗组,每组各40例患者。

[0113] 2. 治疗方法:

[0114] 对照组给予口服盐酸氟西汀, 2片/次, 1次/d, 口服; 治疗组服用本发明实施例3片剂, 2片/次, 1次/d, 口服。两组疗程均为8周, 治疗期间不联用其他相关治疗药物。

[0115] 3. 疗效标准

[0116] 痊愈: 症状完全消失, 工作生活不受影响, HAMD减分率 $\geq 75\%$; 显效: 症状基本消失, 能参加工作, 但工作生活能力达不到病前水平, HAMD减分率 $\geq 50\%$; 有效: 症状减轻或部分消失, 但工作生活能力差, HAMD减分率 $\geq 25\%$; 无效: 症状无改善或改善不明显, HAMD减分率 $< 25\%$ 。

[0117] 4. 结果:

[0118] 对照组和治疗组(本发明组合物组)总有效率分别为85%和90%, 两组临床疗效比较, 差异无统计意义($P > 0.05$)。见表5。

[0119] 表5 治疗组与对照组患者临床疗效比较

[0120]

组别	例数	痊愈	显著好转	好转	无效	有效率 (%)
对照组	40	8	17	9	6	85
治疗组	40	8	16	12	4	90

[0121] 治疗第5周末, 对照组在治疗过程中有5例出现头晕, 3例出现嗜睡, 给予对症治疗后, 并未影响后续治疗, 治疗组未发生不良反应。

[0122] 试验结果表明, 本发明组合物治疗轻中度抑郁症, 临床疗效与氟西汀相当, 且没有不良反应发生, 值得在临床上推广使用。